

联苯-取代哌嗪衍生物的质谱研究

王利敏^{1,2}, 程森祥², 乔爱红², 常俊标^{1,2}, 陈荣峰²

(1. 天津大学药学院, 天津 300072; 2. 河南省科学院研究中心, 河南 郑州 450002)

摘要:合成了三类取代哌嗪修饰的新型联苯哌嗪化合物,并对这些化合物进行多级电喷雾-离子阱质谱裂解分析。在一级全扫描质谱中发现,三乙胺与 4,4'-二甲氧基-5,6,5',6'-二次甲二氧基联苯-2-甲酸酯-2'-甲酰基-4-取代哌嗪化合物形成 $[M+101+H]^+$ 。实验还发现,结构中有氟原子存在的联苯-2-甲酸酯-2'-甲酰基-4-取代哌嗪化合物更易与钠离子结合形成加钠的准分子离子 $[M+Na]^+$ 。二级质谱说明,4,4'-二甲氧基-5,6,5',6'-二次甲二氧基联苯-2-甲酸酯-2'-甲酰基-4-取代哌嗪化合物的哌嗪上取代基的不同,对二级质谱的碎片离子形式有显著的影响。

关键词:联苯;取代哌嗪;电喷雾质谱

中图分类号:O 657. 63;TQ 460. 72 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-2997(2009)01-18-05

Analysis of Biphenyl-Substituted Piperazine Derivatives by ESI-MS

WANG Li-min^{1,2}, CHENG Sen-xiang², QIAO Ai-hong²,CHANG Jun-biao^{1,2}, CHEN Rong-feng²

(1. School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China;

2. The Research Center, Henan Academy of Sciences, Zhengzhou 450002, China)

Abstract: Three kinds of novel biphenyls modified by substituted piperazines were synthesized. These biphenyls were studied by electrospray ionization-trap mass spectrometer (ESI-MS). The result of MS indicates that the target compounds a-f form complex ions with triethyl amine through hydrogen ion $[M+101+H]^+$ in ESI-MS. The biphenyls bearing fluorine atom also combine with Na^+ to form molecular ion $[M+Na]^+$ easilier than others. The result of MS² shows that the different substituent of piperazine has more effect on ESI-MSⁿ.

Key words: biphenyl; piperazine; ESI-MS

五味子为木兰科植物,是五味子或华中五味子的干燥成熟果实,为常用的中药成分之一。现代药理实验表明,五味子具有降酶保肝,保护中枢神经系统,抗 HIV、HBV,抗肿瘤,抗衰老,抑制胆固醇生物合成等生物活性,临床上用

于滋补、治疗慢性肝炎^[1-2]。五味子丙素是五味子的有效成分之一^[3],在五味子丙素的研究中发现,人工合成的五味子素相关化合物 4,4'-二甲氧基-5,6,5',6'-二次甲二氧基联苯-2,2'-二甲酸二甲酯(DDB)具有与五味子丙素类似的生物活

性,对多种化学性、免疫性的肝损伤有明显的保护作用,能够降低肝炎患者过高血清谷丙转氨酶,对肿瘤细胞也有较强的抑制作用^[4-6]。

然而,DDB 作为药物的生物利用度只有 25%~30%,生物利用度低的主要原因在于它过强的脂溶性^[7]。因此,在保持生物活性的前提下,通过一定的结构修饰改变脂溶性是提高其生物利用度的重要途径。

本工作以 4,4'-二甲氧基-5,6,5',6'-二次甲二氧基联苯为先导化合物,将取代的苄基哌嗪与 4,4'-二甲氧基-5,6,5',6'-二次甲二氧基联苯-2,2'-二甲酸单酯经酰胺键相连接,改变化合物的溶解性能,合成 6 个新型联苯衍生物。在 IR、¹H NMR 确认的同时,对化合物进行电喷雾-离子阱质谱研究,并对裂解规律进行讨论。

1 实验部分

1.1 主要仪器与装置

LC/MSD Trap SI 电喷雾离子阱质谱仪;美

国 Agilent 公司产品,配有电喷雾离子化源(ESI),注射泵;用正离子检测模式进行检测。

1.2 ESI-MSⁿ 分析条件

喷针压力 6.89×10^5 Pa;干燥氮气流速 $5 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$;干燥气温度 325°C ;毛细管电压 3.5 kV ;注射泵直接进样,进样速度 $5 \mu\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$;质量扫描范围 m/z 50~1 500;样品由甲醇溶解进样,手动多级。

1.3 化合物 a~f 的合成

以 4,4'-二甲氧基-5,6,5',6'-二次甲二氧基联苯-2,2'-二甲酸二甲酯为原料,经水解、脱水,分别与正丙醇、正丁醇进行酯化作用,形成 3 种联苯-2,2'-二甲酸单酯^[8]。联苯二甲酸单酯再分别与氯化亚砷作用生成相应的联苯二甲酸单酯单酰氯,然后与肉桂基哌嗪、二(4-氟苯基)甲基哌嗪、4-甲氧基苄基哌嗪在三乙胺存在的条件下,DMAP 催化合成目标化合物 a~f,其结构示于图 1。

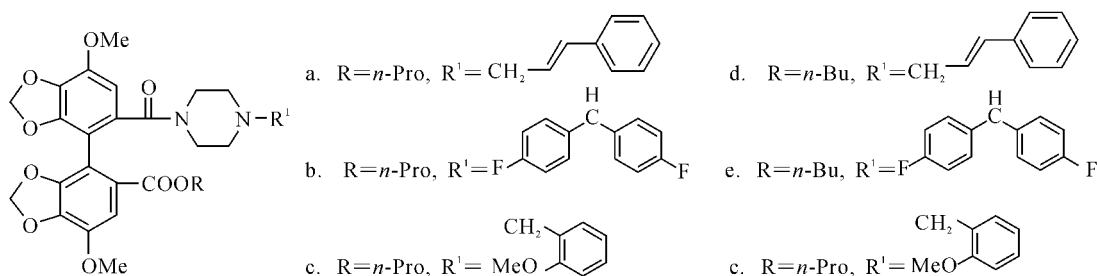


图 1 联苯-取代哌嗪衍生物的结构

Fig. 1 The structure of biphenyl substituted piperazine derivatives

2 结果与讨论

2.1 一级全扫描质谱分析

一级全扫描质谱图示于图 2,图中出现的 $[M+1]^+$ 及 $[M+23]^+$ 峰可分别归属为分子加质子峰 $[M+H]^+$ 及分子加钠离子峰 $[M+Na]^+$ 。

化合物 a、d 的哌嗪修饰基团为 3-苄基-烯丙基,化合物 c、f 的哌嗪修饰基团为 2-甲氧基苄基,两组化合物的 $[M+H]^+$ 均为主峰,加钠峰的丰度约为 20%~30%。化合物 b、e 的哌嗪修饰基团均为二(4-氟苯)甲基,二者具有相似的质谱

2.2 正离子模式下的多级质谱分析

正离子检测模式下化合物的 ESI-MSⁿ 谱结果列于表 1。正离子模式下化合物 a~f 的二级质谱图示于图 3。

特征,它们的 $[M+Na]^+$ 与 $[M+H]^+$ 离子峰强度相当。化合物 b、e 比其他几个化合物的 $[M+Na]^+$ 峰增强是由于分子中两个共价态氟原子的存在。在化合物的一级质谱中,均出现 $[M+101+H]^+$ 质谱峰,并在相应的二级质谱中出现 $[M+H]^+$ 峰,结合样品制备过程的分析,可以推断,其中的 m/z 101 为中性分子三乙胺,在样品的全扫描一级质谱中有微弱的三乙胺加质子峰 m/z 102。这一现象说明,在一定的实验条件下,质子化的三乙胺与联苯或质子化的联苯与三乙胺分子容易形成加合离子。

化合物 a 与 d 结构的特点在于 R1 均为肉桂基,而 R 分别为丙基和丁基,它们具有相似的质谱规律。当选择各自的 $[M+H]^+$ 进行二级碰撞裂解时,两种化合物几乎产生相同的裂解碎片

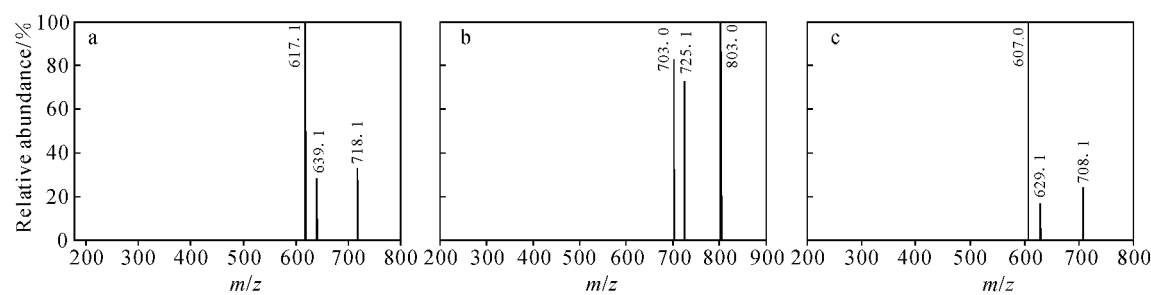


图 2 正离子模式下化合物 a~c 的一级质谱图

Fig. 2 MS spectra of compound a-c in positive mode

离子 m/z 557、444、329、229、557, 进行三级裂解时的碎片离子也相同, 分别为 m/z 453、329、229。

化合物 a 的 $[M+H]^+$ m/z 617 离子进一步碰撞裂解脱去一个中性分子丙醇, 生成 m/z 557 (-60 u) 离子, 再裂解则 m/z 557 离子的哌嗪甲

酰基与苯环之间 C—C 键断裂, 伴随着氢转移, 产生 m/z 329 离子及 m/z 229 离子。 m/z 557 离子的肉桂基哌嗪支链还可以发生重排而产生 m/z 441 离子。 m/z 453 离子的产生可归结为苯乙烯基与 α -C 之间的裂解, 同时发生 γ -H 转移, 裂解模式示于图 4。

表 1 正离子检测模式下化合物的 ESI-MSⁿ 谱结果

Table 1 ESI-MSⁿ data of the compounds in positive mode

化合物	MS(m/z)	MS(m/z)	MS(m/z)	MS ⁿ (m/z)
	$[M+H]^+$	$[M+Na]^+$	$[M+101+H]^+$	
a	617 (100)	639 (28.3)	718 (27.9)	617→557, 441; 557→453, 441, 329, 229
b	703 (82.9)	725 (72.5)	803 (100)	703→643, 499, 329, 203; 643→439, 329, 203
c	607 (100)	629 (16.9)	708 (24.2)	607→547; 547→519, 424, 329, 219
d	631 (100)	653 (18.9)	732 (15.2)	631→557, 441, 329, 229; 557→453, 329
e	717 (54.6)	739 (59.4)	818 (100)	717→642, 513, 439, 329, 203; 642→625, 440, 329, 203
f	621 (100)	643 (11.5)	722 (19.5)	621→547, 329, 219; 547→519, 424, 329, 219

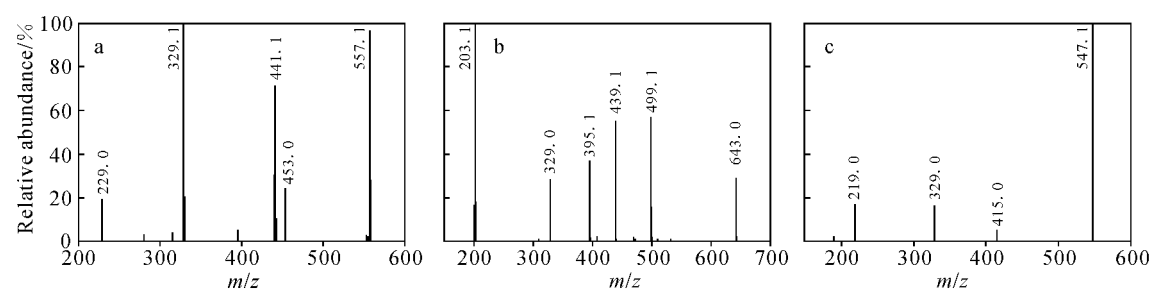


图 3 正离子模式下化合物 a~c 的二级质谱图

Fig. 3 MS² spectra of compound a-c in positive mode

结果还表明,在测定条件下,分子中丙氧甲酰基团的 C—O 键是结构中最薄弱点,酰胺基团的 C—N 键则较稳定。

在化合物 b 的 ESI-MS 二级质谱中, $[M+H]^+$ 经选择性碰撞诱导裂解,脱去一个中性分子丙醇,生成 m/z 643 离子,或出现由哌嗪环上脱去二(4-氟苯基)-甲烷的 m/z 499 离子,而 m/z 643 离子裂解再脱去二(4-氟苯基)-甲烷产生 m/z 439 离子,或生成二氟苯甲基离子 m/z 203 离子。另外, m/z 643 脱去二(4-氟苯基)-甲基哌

嗪甲酰基,伴随着氢转移,产生 m/z 329 离子。分子中最易断裂的键是二(4-氟苯基)-甲基与哌嗪之间的连接,裂解方式示于图 5。

化合物 b、e 分子中具有相同的二(4-氟苯基)-甲基哌嗪甲酰基团,质谱图中显示出相似的规律。当选择化合物 e 的 $[M+H]^+$ 进行二级碰撞裂解时,生成脱去二氟苯甲烷的 m/z 513 离子和脱去中性分子丁醇的 m/z 643 离子。离子 m/z 643 进行三级裂解时,碎片离子几乎完全相同 m/z 439、203、329。

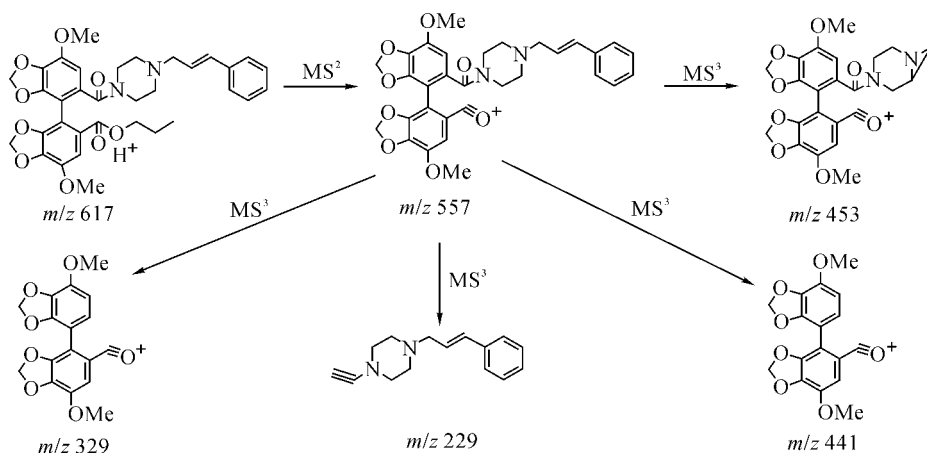


图 4 正离子模式下化合物 a 的裂解方式

Fig. 4 Fragments of compound a in positive mode

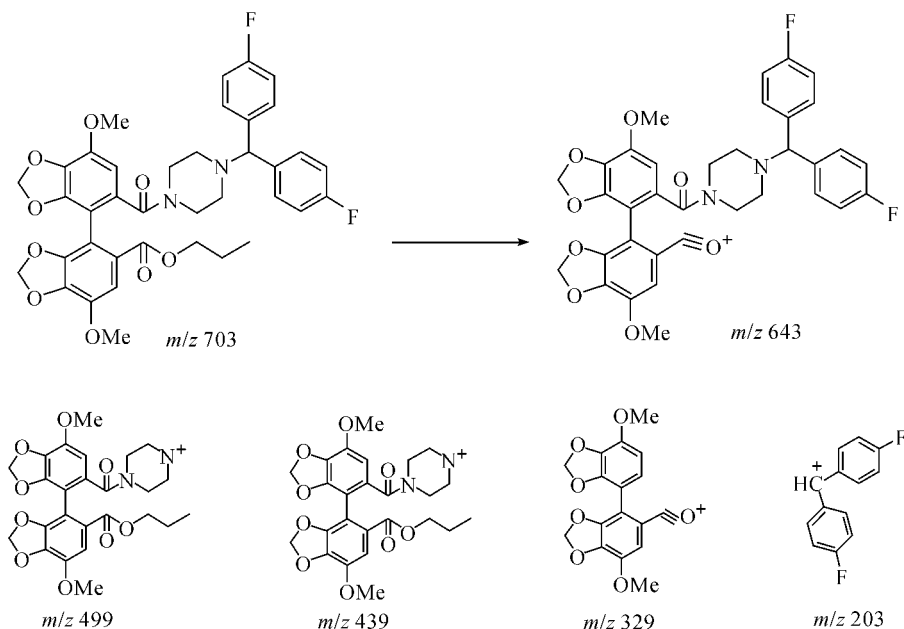


图 5 正离子模式下化合物 b 的裂解方式

Fig. 5 Fragments of compound b in positive mode

化合物 c 的 ESI-MS 一级质谱有 $[M+H]^+$ m/z 607 及 $[M+Na]^+$ m/z 629, m/z 607 离子进一步碰撞裂解, 脱去中性分子 *N*-(2-甲氧基苯基)哌嗪形成 m/z 415 离子, 脱去中性分子丙醇生成了 m/z 547。 m/z 547 离子裂解生成脱去 CO 的 m/z 519 或脱去 2-甲氧基苯胺的离子 m/z 424, 或者脱去 2-甲氧基哌嗪甲酰基, 伴随着氢转移, 生成 m/z 329 或 2-甲氧基苯基哌嗪甲酰

基正离子 m/z 219, 裂解模式示于图 6, 其中 m/z 424 为 2-甲氧基苯基哌嗪甲酰基联苯的特征峰。

化合物 c、f 的质谱裂解规律相似。 $[M+H]^+$ 进行二级碰撞裂解时, 产生的相同碎片离子为 m/z 547、329、219, 区别在于丙氧甲酰基联苯羰基离子 m/z 415 及丁氧甲酰基联苯羰基离子 m/z 429。 与前两组化合物不同的是, 二级质谱中除了 m/z 547 离子, 其他离子的强度较弱。

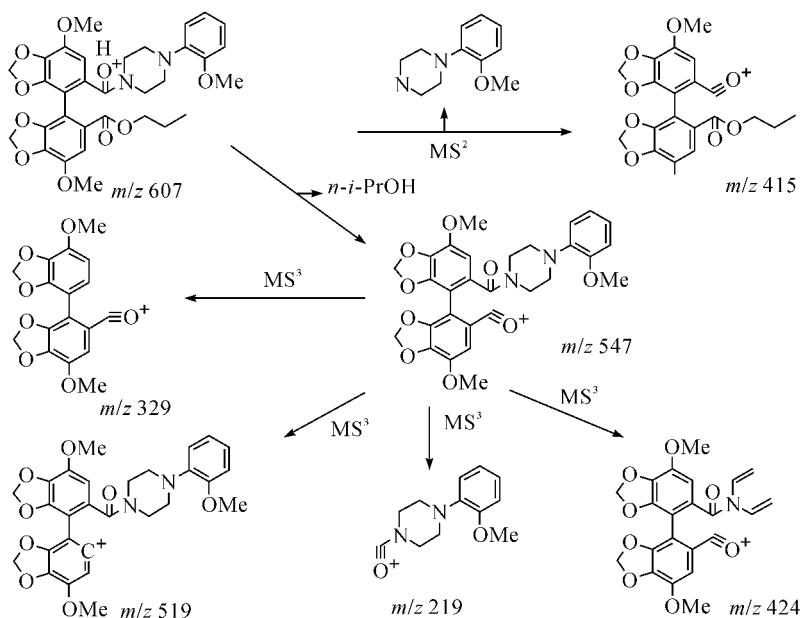


图 6 正离子模式下化合物 c 的裂解方式

Fig. 6 Fragments of compound c in positive mode

3 结 论

在一级全扫描质谱中发现, 实验样品与三乙胺共存的体系, 样品分子可以与三乙胺形成复合离子 $[M+101+H]^+$, $[M+101+H]^+$ 进行二级裂解得到 $[M+H]^+$ 离子峰; 实验还发现, 结构中有氟原子存在的两个联苯-2'-甲酯-2'-甲酰基-4-取代哌嗪化合物加钠的准分子离子 $[M+Na]^+$ 峰更强。 二级质谱说明, 4, 4'-二甲氧基-5, 6, 5', 6'-二次甲二氧基联苯-2'-甲酯-2'-甲酰基-4-取代哌嗪化合物的哌嗪上取代基的不同对二级质谱的碎片离子形式有显著影响。

参考文献:

- [1] LIU J Y, WANG Y P, LIU H Z. Research progress of the chemical components and the pharmacology of schisandra chinensis[J]. Special Wild Economic Animal and Plant Research, 2005, 3: 49-53.
- [2] 李海涛, 胡 刚. 五味子醇甲抑制 6-羟基多巴胺诱

导 PC 12 细胞凋亡的研究[J]. 南京中医药大学学报, 2004, 20(2): 96-98.

- [3] KUO Y H, WU M D, HUNG C C, et. al. Syntheses of C_{18} dibenzocyclooctadiene lignan derivatives as anti-HBsAg and anti-HBeAg agents[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2005 (13): 1 555-1 561.
- [4] 龙 尧, 邓巧娟, 冯 冰. 大剂量联苯双酯治疗血清甲胎蛋白水平升高的慢性乙型肝炎的初步观察[J]. 实用肝脏病杂志, 2007, 10(3): 167-169.
- [5] 孙 华, 刘耕陶. 联苯双酯抗人高转移肝癌细胞株 MHCC97-H 侵袭转移的作用及其机制研究[J]. 癌症, 2006, 25(12): 1 464-1 469.
- [6] 唐利渡, 龙 尧, 何松美. 联苯双酯临床应用的再评价[J]. 实用肝脏病杂志, 2006, 9(3): 185-188.
- [7] 谷士杰, 王晓良, 高文伟, 等. 联苯双酯制剂生物利用度的研究[J]. 药学学报, 1990, 25(3): 215-219.
- [8] 郭瑞云, 常俊标, 陈荣峰, 等. α -联苯双酯酯基的修饰[J]. 药学学报, 1999, 34(6): 439-441.